Lane Medical Library

ÜBER EINEN FALL

VON

ESSENTIELLER THROMBOPENIE

INAUGURAL-DISSERTATION

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

RUPPRECHT-KARL-UNIVERSITÄT

ZU HEIDELBERG

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

Vorgelegt von

Erwin Weil aus Mannheim

März 1926

ÜBER EINEN FALL

VON

ESSENTIELLER THROMBOPENIE

INAUGURAL-DISSERTATION

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

RUPPRECHT-KARL-UNIVERSITÄT

ZU HEIDELBERG

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

Vorgelegt von

Erwin Weil aus Mannheim

März 1926

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg.

Dekan:
PROF. Dr. MORO.

Referent:
GEH. RAT PROF. Dr. MENGE.

1926.

MEINEN LIEBEN ELTERN IN DANKBARKEIT.

Noch vor wenig Jahren gingen die Meinungen darüber, ob es bei der Frau eine echte Haemophilie gibt, weit auseinander. Noch vor 16 Jahren haben Fränkel und Böhm in einer sehr ausführlichen Monographie sich für das Bestehen einer weiblichen Haemophilie eingesetzt. Erst seitdem Frank 1915 klar und eindeutig das Bild der essentiellen-Thrombopenie aufstellte, hat man wohl ziemlich allgemein das Bild der weiblichen Haemophilie fallen lassen. Die neueren Zusammenfassungen und Nachprüfungen der als Haemophilie geschilderten Fälle sprechen auch unbedingt gegen dieses Krankheitsbild. Wohl die genaueste Untersuchung stammt von Bucura, der nicht weniger als 197 Fälle gesammelt hat. Bucura kommt nach Würdigung aller dieser Fälle zu dem Schluß, daß kein einziger Fall sich dabei befinde, der als wirkliche Haemophilie angesprochen werden könnte. In keinem Falle sei die Differenzialdiagnose voll berücksichtigt. In einer stattlichen Reihe von Fällen bestand die Grundlage dieser Diagnose in einer Chlorose, Tuberkulose oder Lues, in anderen Fällen waren verhältnismäßig starke Nasenblutungen und Blutungen nach Zahnextraktionen, in wieder anderen sogenannte ovarielle Blutungen die Ursache dieser diagnostischen Erwägungen. Bucura sieht sich nach dem eingehenden Studium der gesamten Literatur schon allein aus dieser heraus gezwungen, ein Vorkommen weiblicher Haemophilie abzulehnen und schlägt sogar vor, alle bisher veröffentlichten Fälle weiblicher Haemophilie im Interesse der Erforschung der echten Haemophilie aus der Kasuistik zu streichen. Auf einem ganz anderen Wege, nämlich durch sehr interessante und ausgedehnte erbbiologische Untersuchungen kommen Bauer und Wehefritz zur Ablehnung der weiblichen Haemophilie.

Was ist nun eigentlich das Wesen der Haemophilie? In dieser Frage kann uns nur die pathologische Physiologie weiterbringen, da der pathologischanatomische Befund uns in der Regel im Stiche läßt. Sahli wies nach, daß das Blutbild in der Regel normal ist und nur manchmal findet man darin eine geringe Vermehrung der eosinophilen Zellen, eine leichte Lymphocytose, sowie eine ziemlich erhöhte Zahl der Mastzellen. Blutplättchen aber sind immer reichlich vorhanden, und darin besteht einer der Hauptunterschiede zwischen der Haemophilie und der essentiellen Thrombopenie. Man muß aber zwischen der extravaskulären und der vaskulären Gerinnung unterscheiden. Während nämlich die extravaskuläre Gerinnung in den Zeiten zwischen den Blutungen sehr vermindert ist, wird sie im Verlaufe einer Haemophilieblutung immer kürzer und gewinnt allmählich normale Werte, aber dennoch hört die Blutung nicht auf, anscheinend weil die vaskuläre Gerinnung nicht normal geworden ist.

Während also Sahli eine vererbbare Insuffizienz der Gefäßwandzellen voraussetzt, glaubt Fonio bei der Haemophilie an eine chemische Insuffizienz der Blutplättchen.

Man ist sich ja auch noch im Unklaren über die normale Blutgerinnung. Während noch vor einigen Jahren die Fermenttheorie allgemeine Gültigkeit besaß, gewinnt in den letzten Jahren eine colloidchemische Auffassung immer mehr an

Boden, da sehr viele Tatsachen nicht mit Fermentwirkungen übereinstimmen. Nach Schmidt ist die normale Blutgerinnung vor allem an das Auftreten des festen, unlöslichen Fibrins gebunden. Zur Bildung dieses Fibrins bedarf es

1. des Fibrinogens, das fertig gelöst im Blutplasma und in Körperflüssigkeiten als Globulinkörper vorkommt,
2. eines Ferments, des Thrombins, aus Blut- und anderen Körperzellen entstehend. Dieses Thrombin wiederum wird gebildet aus dem Thrombogen und der Thrombokinase, Fermente, von denen die Thrombokinase von Gewebszellen, besonders den Blutplättchen, geliefert wird, das Thrombogen aber bereits im Plasma vorgebildet ist.

Der ganze Gerinnungsvorgang ist aber dazu noch an die Anwesenheit von Kalksalzen gebunden.

Nolf nimmt nun heute an, daß im Blute, d. h. im Plasma, 3 Kolloide vorhanden sind: Fibrinogen, Thrombogen — beide im Blute präexistent und in der Leber gebildet — und Thrombozym — aus Leukozyten und Endothelien entstanden. Sobald nun das kolloidale Gleichgewicht gestört wird, tritt Gerinnung ein, sofern noch Komplement vorhanden ist. Bei dem Charakter des Gerinnungsvorganges als Effekt einer Komplexwirkung braucht sich nur ein Gerinnungsfaktor zu ändern, um manche Krankheiten hervorzurufen. Dabei spielen die Blutplättchen eine erhebliche Rolle.

Manche hämorrhagische Diathesen sind durch auffälligste Plättchenarmut charakterisiert, und werden von Frank als Aleukieen bezeichnet. Das Krankheitsbild selbst nennt er essentielle Thrombopenie. Er charakterisiert es etwa folgendermaßen:

Es handelt sich um eine mit Blutplättchenverminderung einhergehende Blutungsneigung, die sich über lange Zeit hinzieht. Die ersten Manifestationen können schon in jugendlichem Alter auftreten und wiederholen sich dann meist durch viele Jahre hindurch, durch Intervalle von längerer oder kürzerer Zeit unterbrochen. Es sind anscheinende Heilungen bis zu 17 Jahren beobachtet worden, nachdem es wieder zu äußerst heftigen Recidiven kam, die zu letalen Blutungen führten.

Die Krankheit äußert sich in Blutungen in und unter der Haut und in oft unstillbaren Schleimhautblutungen jeder Art. Gelenksblutungen sind dabei im Gegensatz zur Haemophilie äußerst selten. Die Ätiologie der Krankheit ist unbekannt. Die Kranken zeigen keinerlei Organerkrankungen, nur finden sich folgende charakteristische Blutveränderungen:

1. Die Zahl der Blutplättchen ist bedeutend herabgesetzt, und können dieselben völlig fehlen.
2. Die Blutungszeit ist, bei normaler Gerinnbarkeit in Vitro, stark verlängert.
3. Die Retraktionsfähigkeit des Blutkuchens ist vermindert.
4. Das Rumpel-Leede'sche Stauungsphänomen ist positiv, d. h., daß bei den Kranken durch Blutstauung unterhalb der Stauungsbinde Petechien und Ekchimosen immer zu erzeugen sind.

Frank zieht nun folgenden Schluß: Das Primäre, das Wesentliche der Erkrankung ist der Blutplättchenmangel, weshalb er auch der Krankheit den Namen essentielle Thrombopenie gibt. Hieraus seien alle Symptome erklärbar.

Frank sieht die Ursache der Verminderung der Thrombozyten in einer Erkrankung des Knochenmarks, wobei zunächst nur die Megakaryocyten, die eigentlichen Mutterzellen der Plättchen, erkrankt sind. Später können dann noch andere Knochenmarkselemente davon ergriffen werden, sodaß man es mit zellarmem Lymphoiden-Mark zu tun hat und das Bild der sogenannten Aplastischen Anämie

bekommt. Angeregt durch die Erfahrungen, die man bei Kala-Azar, Typhus, Lymphogranulomatose der Milz und Retroperitonealen Lymphdrüsen, Benzolvergiftung und Röntgenbestrahlung der Milz gemacht hat, stellt Frank noch die Hypothese auf, daß der reticulo-endotheliale Teil der Milz normalerweise ein Hormon sezerniere, das insbesondere auf die farblosen Elemente des Knochenmarks eine hemmende Wirkung ausübe und eben dadurch die Bildung von Blutplättchen verhindere.

Die verlängerte Blutungszeit wäre so zu erklären, daß dem Thrombus die rechte Festigkeit durch den Mangel seines Plättchengerüstes fehlt, daß sich derselbe bei einer Wunde nicht genügend kontrahiert, und demgemäß dauert es natürlich länger, bis das gebildete Fibrin die Wunde schließen kann.

Die verminderte Retraktionsfähigkeit läßt sich darauf zurückführen, daß die Plättchen ein Hormon, das Retraktin, sezernieren, das normalerweise eine Zusammenziehung des Blutkuchens und das Auspressen des Serums bewirkt. Fehlen die Thrombocyten, so kann sich der Blutkuchen auch nicht retrahieren.

Den Blutaustritt erklärt Frank so, daß die Thrombocyten normalerweise die Aufgabe haben, die Lücken in den Gefäßwänden rein mechanisch zu verschließen. Bei der Thrombopenie würde dann die vorhandene Zahl Blutplättchen nicht mehr zur Anlagerung und Verschließung ausreichen und so käme es zum Blutaustritt.

Diese Erklärungen, vor allen Dingen die hormonale Wirkung oder vielmehr die Art der hormonalen Wirkung der Milz und insbesondere die rein mechanische Erklärung des Blutaustrittes sind ziemlich unbefriedigend und vielfach bestritten worden.

Kaznelson extirpierte in einem Fall von essentieller Thrombopenie, der mit Milzvergrößerung einherging, die Milz und erzielte damit eine sofortige Heilung. Die Plättchen stiegen wieder zur Norm an und die Erscheinungen der hämorrhagischen Diathese schwanden mit einem Schlage. Er fand bei der histologischen Untersuchung in der Milz verhältnismäßig mehr Thrombocyten als im peripheren Blute, was ja auch Aschoff angibt, der die Ursache darin sieht, daß beim Austritt des Blutes aus den engen Milzkapillaren in die weiten Venensinus eine sehr starke Blutstromverlangsamung stattfindet und sich dadurch hier die Blutplättchen ansammeln. Auf Grund dieses histologischen Befundes kommt Kaznelson zu dem Schluß, daß die Milz keine Fernwirkung durch ein Hormon auf das Knochenmark ausübe, sondern daß in der Milz analog der Erythrolyse auch normalerweise eine Thrombocytolyse stattfinde und bei der Steigerung der letzteren eben eine Thrombopenie eintrete, die Kaznelson als splenogene thrombolytische Purpura bezeichnet.

Auch Benecke, die mehrere Fälle von essentieller Thrombopenie beobachtete, erzielte bei einer Milzextirpation prompte Heilung. Nach dem histologischen Befunde glaubt sie, ebenso wie Kaznelson, an eine hochgradige Thrombocytolyse in der Milz. Ätiologisch will sie die Fälle von Aleukie mit autoptisch nachgewiesenen Knochenmarksschädigungen von der essentiellen Thrombopenie scheiden, während Frank beide Krankheitsformen nur für verschiedene Stadien ein und derselben Krankheit halten will.

In scharfem Gegensatz zu Frank steht auch Stephan, der in der essentiellen Thrombopenie lediglich ein Symptom der rezidivierenden Purpura sieht. Es gelang ihm wohl, durch entsprechende Röntgenreizdosen auf das Knochenmark ein sofortiges Ansteigen der Zahl der Thrombocyten und sogar eine vorübergehende Thrombocytose zu erreichen, aber einen Einfluß auf die Erkrankung hat er damit nicht erreicht. Dagegen soll aber eine einmalige Reizbestrahlung der Milzpulpa die Dauerheilung der Patientin erzielt haben. Er ist nun der Ansicht, daß das Reticulumzellgewebe der Milz und die Hämolymphdrüsen eine tragende Rolle bei dem normalen Ablauf der Gerinnungsfunktion spielt. Hyperfunktionen des reticuloendothelialen Zellsystems sind stets von Störungen im quantitativen und qualitativen

Gehalt der Blutflüssigkeiten an Gerinnungskomponenten begleitet. Er glaubt in einer hormonalen Tonisierung des gesamten Bindegewebssystems eine zweite Funktion des spezifischen Milzgewebes sehen zu dürfen und sieht die Ursachen der hämorrhagischen Diathesen in einer Hemmung dieser Funktion.

Gegen die rein mechanische Lückenverstopfung der Blutplättchen wendet sich Klinger, der glaubt, daß nur eine abnorme Durchlässigkeit der Gefäße die Ursache der gehäuften Blutaustritte sein kann. Denn man kann doch nicht annehmen, daß, wenn auf eine Stauung mit der Binde hin an einer ganzen Extremität multiple Blutungen auftreten, dies nur aus dem Plättchenmangel heraus geschieht, und daß diese Blutungen beim Normalen nur deshalb nicht eintreten, weil die Plättchen überall die Lücken verkleben. „Hierbei werden doch alle Kapillaren in gleichem Grade gedehnt, und Blutungen können nur vermieden werden, wenn sofort eine das ganze System innen belegende neue Wand von Plättchen entstünde, wozu die normalerweise vorhandenen Plättchen kaum ausreichen." Klinger läßt fernerhin die Frage offen, in wie weit ein direkter Zusammenhang zwischen dem Plättchenmangel und der sicherlich vorhandenen Gefäßwandschädigung besteht, und gibt der Vermutung Ausdruck, daß eine bestimmte Noxe die Ursache sowohl des Thrombocytenzerfalles als auch der Gewebsschädigung ist.

Ehrenberg hat nun vermutet, daß ein Zusammenhang zwischen Thrombopenie bezwecklich überhaupt hämorrhagischer Diathese und innerer Sekretion des Corpus luteum besteht. Es war ihr aufgefallen, daß bis zum Eintreten der Menses in dem von ihr geschilderten Falle keine Anzeichen einer hämorrhagischen Diathese bestanden, und daß mit Beginn derselben, meist zehn Tage vor Eintreten der Menses, die Blutflecken und Nasenblutungen auftraten und nach Sistieren der Menses aufhörten. Sie injicierte der Patientin Corpus luteum-Extrakt, woraufhin sich die Blutungen deutlich verstärkten, und spricht daher die Vermutung aus, daß das Corpus luteum-Extrakt direkt thrombocytolytisch wirken könne. Sie schloß diesem Befunde Tierversuche an und fand, daß bei der Injektion von zehnfachen Mengen der maximalen therapeutischen Dosen Corpus luteum-Extraktes beim Kaninchen die Blutplättchen strukturlos und unscharf konturiert wurden. Das Gleiche war bei ihrer Patientin und bei noch zwei anderen, die wegen anderen Krankheiten bei ihr lagen, zur Zeit der Menstruation der Fall, während im Intermenstruum die Plättchen ausnahmslos scharf konturiert waren. Im Sinne dieser Ätiologie spricht ja wohl auch das Auftreten der Krankheit, die zumeist beim älteren Kinde eintritt.

In diesem Sinne spricht sich auch Morawitz aus. Nach ihm ist das Ovarium nicht allein die Ursache der hämorrhagischen Diathese. Er glaubt an eine angeborene Störung des Endothel- und Plättchenapparates, die in der Zeit der stärksten inneren Sekretion des Corpus luteum Störungen macht. Daß die Versuche Ehrenbergs nicht eindeutig den Einfluß des Corpus luteum auf Plättchenapparat und Gefäßwände sicherstellen, sei bei unserer heutigen Unkenntnis aller notwendigen Bedingungen, im Experimente das natürliche Geschehen nachzuahmen, nicht weiter verwunderlich. Dafür sprechen jedenfalls klinische Erfahrungen als auch die Tatsache, daß andere Bluterkrankungen sicherlich in Beziehung mit der innersekretorischen Tätigkeit des Genitalapparates stehen. Dies ist sehr wahrscheinlich der Fall bei Chlorose, wo es sich ja wohl um eine pluriglandulaere Störung handelt. Dies ist auch der Fall bei den seltenen Fällen von schweren Anämien mit perniziös-anämischen Blutbilde, die während der Schwangerschaft oder im Puerperium auftreten, und die nachher recidivfrei waren. Dies ist endlich auch der Fall in schweren Fällen von Osteomalacie, in denen Nägeli ansehnliche Anämien und starke und weit verbreitete Hyperplasien des roten Knochenmarkes fand.

Schrader hat das Rumpel-Leed'sche Phänomen auf sein Verhalten zur Menstruation systematisch untersucht und fand auf Grund ausgedehnter Unter-

suchung, daß auch bei gesunden Frauen 2—8 Tage vor der Menstruation ein positives Rumpel-Leed'sches Phänomen beobachtet werden kann. Er zieht daraus den Schluß daß zwischen positiv werdendem Endothelsystem und manifester hämorrhagischer Diathese nur graduelle Unterschiede bestehen, und daß die Kapillaren vom Ovarium ausgehenden endokrinen Einflüssen unterliegen.

Als kritischer Maßstab für diese einzelnen Theorien scheint uns am besten eine Überschau über mehrere Krankheitsfälle solcher Art zu sein. Es ist wohl überflüssig auf die Kasuistik hier im einzelnen einzugehen, da ja in der letzten Zeit das gesamte Material von Fränkel und Böhm und Bucura gesammelt worden ist. Die ätiologischen Meinungen dieser Autoren gehen dahin, daß Fränkel und Böhm noch an eine echte weibliche Haemophilie glauben, während Bucura das Bestehen dieser Erkrankung beim weiblichen Geschlechte bestreitet und diese Fälle mit dem von Frank aufgestellten Bilde der Thrombopenie für identisch erklärt. Neuere Autoren — Kaznelson, Benecke, Stephan, Klinger — haben, wie wir oben schon des Längeren ausführten, die Bedeutung der Milz, der ja überhaupt nach modernen Auffassungen eine bedeutende Rolle im Plättchenhaushalt des Körpers zugemessen wird, für die Ätiologie dieser Krankheit betont. Als Beweis führen sie die Fälle an, bei denen nach Milzextirpation Heilung erfolgte. Die Heilung war indessen nur eine in klinischem Sinne und meistens keine in anatomisch-pathologischem Sinne: das Blutbild war nach der Milzextirpation nicht auf der Norm geblieben; nach kurzem Ansteigen der Blutplättchenzahl sank diese in wenigen Wochen wieder weit unter die Norm. Dieser Befund ließ den Schluß aufkommen, daß die Milz keineswegs alleiniger ätiologischer Faktor dieser Erkrankung sein kann. Ehrenberg und Morawitz haben, wie schon erwähnt, an innersekretorische Störungen gedacht. Nachdem diese Autoren diesen Schluß aus all den Fällen von Milzextirpationen bereits gezogen haben, scheint es geboten, nur deren Fälle hier anzuführen und mit unserem Falle in Parallele zu stellen.

Ehrenberg teilt mit: Die 17jährige Patientin stammt aus völlig gesunder Familie. Aus ihrer Kinderanamnese ist nichts Auffälliges bekannt. Mit 15 Jahren erste Menses. Dauer 6 Tage, sehr stark. 4wöchentlicher Intervall, Dauer immer länger, bis zu 3 Wochen. Gleichzeitig häufig Nasenbluten. 8 bis 10 Tage vor den Menses an verschiedenen Körperstellen blaue Flecke. Einweisung in ein Krankenhaus, wo nur Anämie, Blutung und retroflexio uteri konstatiert wurde. Trotz Hodge-Pessar Andauer der starken Menstruationsblutungen. Später wieder Einweisung ins Krankenhaus, wo außer einer starken Anämie nichts Pathologisches konstatiert wurde. Wegen starker Blutung Abrasio: mikroskopische Untersuchung o. B. Therapie: Ergotin, worauf die Blutung stand; intramuskuläre Blutinjektion; Blaud'sche Pillen. Wieder äußerst starke Menstruationsblutungen. Blutbild normal. Arsentherapie. Blaue Flecken am Körper. Bedrohliche Menstruationsblutung. Kalzineinjektion ohne Erfolg; verursacht starkes, schmerzhaftes Infiltrat. Da einmal die Menstruationsblutung ausblieb, dafür aber Nasenbluten eintrat, das als vikariierende Menstruation aufgefaßt wurde, Corpus luteum-Extrakt-Injektion, die starke Petechieen und Blutungen hervorrief, daher Aussetzen der Therapie.

Blutplättchen fehlten fast völlig, Blutungszeit vor der Menstruation außerordentlich verlängert, Gerinnbarkeit in Vitro völlig normal, Rumpel-Leed'sches Phänomen positiv; der Blutkuchen retrahierte sich nicht.

Da die starken Blutungen nicht aufhörten, Versuch mit Coagulen, womit die Blutung sofort zum Stehen kam; der Erfolg war aber nur von kurzer Dauer, daher Milzextirpation. Die Milz war vollkommen normal im Gewicht, wie auch pathologisch-histologisch. Heilung in klinischem Sinne: starkes Ansteigen der Plättchen, die aber allmählich an Zahl wieder zurückgingen; die nächsten Menstruationsblutungen waren nur gering.

Da Ehrenberg der innige Zusammenhang zwischen der hämorrhagischen Diathese und der Menstruation auffiel, da fernerhin 10 Tage vor Beginn der Menses Blutflecken und Nasenbluten eintraten, die mit Schluß der Menses cessierten, und da nach Bab 10 Tage vor Beginn der Menses die Bildung des Corpus luteum beginnen soll, suchte Ehrenberg alle diese Erscheinungen in Einklang zu bringen und machte die schon anderwärts erwähnten Versuche, die auch in diesem Sinne ausfielen.

Es ist interessant, daß der überhaupt erste Fall, der von Werlhof beschriebene, eine akute schwere Purpura war, die sich bei einem bis dahin gesunden Mädchen ohne bestimmte Ursache kurz vor der Zeit der Menstruation entwickelt hat. Auch Hayem schildert einen Fall, bei dem ätiologisch eine Dysfunktion der Keimdrüsen in Betracht kommt. Es handelte sich um eine Frau, die seit ihrer Jugend an Nasenbluten litt, sonst aber nichts abnormes bot. Die Menses traten mit 18 Jahren ein und waren bis zur ersten Kohabitation normal. Seitdem 5 bis 6 Tage vor Eintreten der Menses Ekchymosen und Nasenbluten, Menses äußerst stark, lange Blutungszeit.

Ein zweiter Fall von Thrombopenie, den Ehrenberg zu Gesicht bekam, ließ sich in derselben Richtung ausdeuten. „Es ist ein 19jähriges Mädchen, das einen ersten Anfall von Purpura hatte, und bei der alle Symptome einer essentiellen Thrombopenie vorhanden waren, verlängerte Blutungszeit, stark verminderte Plättchenzahl, Stauungsexanthem, irretraktibler Blutkuchen. Der Anfall setzte ein 8 Tage vor Beginn der Menses und war mit Schluß derselben beendet."

Morawitz schildert 3 Fälle, von denen 2 nur einmal vorübergehend die Erscheinungen der Thrombopenie boten:

Fall 1. Es handelt sich um ein 18jähriges Dienstmädchen, dessen Familien- und eigene Anamnese keine Besonderheiten bietet. Bis kurz vor der Aufnahme regelmäßig menstruiert. Da die Patientin 1 Mal 4 Wochen lang mäßig nachblutet, Aufnahme in die Frauenklinik. Vor Eintreten der für uns in Betracht kommenden Menses bemerkt Patientin das Auftreten stecknadelkopfgroßer roter Pünktchen am ganzen Körper. Die Pünktchen verschwanden schnell wieder. Die Menses wurden eingeleitet durch eine heftige mit wehenartigen Schmerzen einhergehende Blutung. Gleichzeitig traten größere Blutflecke auf. 2 Tage später heftiges, seitdem fast täglich sich wiederholendes Nasenbluten. Die Genitalblutung ließ langsam nach. Die inneren Organe bieten keine Besonderheit außer einer leichten Milzschwellung. Der Blutbefund zeigt eine leichte Anämie, starke Herabsetzung der Blutplättchen, verlängerte Blutungszeit, Gerinnbarkeit in vitro normal. Stauungsphänomen stark positiv. Nach 14 Tagen war die Patientin wieder hergestellt. Einer weiteren Beobachtung hat sie sich entzogen.

Fall 2. 32jährige Ehefrau: Familien- und eigene Anamnese o. B. Menses mit 15 Jahren; stets regelmäßig. Patientin erkrankte plötzlich mit gleichzeitig eintretenden Blutungen aus Mundhöhle und Vagina zur Zeit, da die Menses eintreten sollten. Die Blutungen aus der Vagina waren sehr stark, auch mußte sie häufig Blut ausspeien. 4 Tage nachher bemerkt sie am ganzen Körper stecknadelkopf- bis bohnengroße blaurote Flecken, die an Größe schnell zunahmen. Die Blutungen aus Mund und Vagina hielten immer noch an. Die Lippen waren von Blutkrusten bedeckt, das Zahnfleisch stark blutig. Am harten Gaumen und an der Wangenschleimhaut links zahlreiche spritzerartige blaurote Flecken. Augenhintergrund o. B. Innere Organe o. B. Kein Milztumor. Im Katheterurin zahlreiche Erythrocyten. Der Blutstatus zeigte außer einer leichten Anämie, eine Verminderung der Blutplättchen auf 45000. Blutungszeit 20 Minuten, Gerinnungszeit 8 Minuten. Stauungsphänomen stark positiv. Therapie: calc. lact. 5 Tage später bedeutende Besserung, Blutplättchen waren 320000 vorhanden. Stauungsphänomen negativ, Blutungszeit 2 Minuten.

nnerhalb der nächsten 1 ½ Jahre zeigten sich keine Zeichen einer hämorrhagischen Diathese mehr.

Morawitz glaubt, daß es sich in diesen beiden Fällen nicht um die chronische essentielle Thrombopenie handelt, da die Blutungen nur einmalige gewesen seien. Wir glauben ihm hierin nicht beistimmen zu können, da die Beobachtungszeit zu kurz war und, wie schon erwähnt, Intervalle bis zu 17 Jahren beobachtet wurden.

Fall 3. 32jährige Frau, die wegen tbc. Affektion in die Klinik aufgenommen wurde. Außer heftigen Menorhagien gibt Patientin keine abnorme Blutungsneigung an. Die ersten Menses der Frau in der Klinik boten nichts abnormes. Einige Tage vor Eintreten der nächsten Menses traten an den Extremitäten Ekchymosen und Petechieen auf und die Kranke gibt jetzt an, daß sie schon oftmals diese Blutungen beobachtet hätte. Blutbild normal, Blutplättchen etwas verringert. Blutungszeit 4 Minuten, Gerinnungszeit 8 Minuten. Rumpel-Leede positiv.

Wir finden also in diesen Fällen einen solch auffallenden Zusammenhang zwischen Menstruation und hämorrhagischer Diathese, daß wohl jeder unbefangene Beobachter dem von Ehrenberg und Morawitz gezogenen Schluß wird beistimmen müssen. In neuester Zeit wurde nun von Ohnesorge an Hand eines Falles von essentieller Thrombopenie, die am Ende einer Gravidität nach Absterben der Frucht aufgetreten ist, der Verdacht ausgesprochen, daß gewisse pathologische Vorgänge intra graviditatem — „Toxikosen" — zu weitgehenden Blutveränderungen führen und speziell das Auftreten einer hämorrhagischen Diathese bedingen können und daß diese essentielle Thrombopenie eben dadurch hervorgerufen worden sei, wobei er auch die Möglichkeit in Betracht zieht, daß die Ursache in einer Intoxikation durch die abgestorbene Frucht liege. Der von ihm geschilderte Fall bietet sich folgendermaßen dar:

Familien- und eigene Anamnese sind ohne Besonderheiten; insbesondere keine abnorme Blutungsneigung. Hatte eine Spontangeburt, die normal verlief. Gegen Ende der zweiten Gravidität bemerkte sie keine Kindsbewegungen mehr. Fühlte sich darnach nicht mehr ganz wohl, doch konnte sie ihre Arbeit noch verrichten. Täglich leichte Zahnfleischblutungen. Eines Tages in der rechten Patellargegend Bluterguß, der auf Bettruhe nicht kleiner wurde, sondern sich noch vergrößerte. Sechs Tage darauf Einsetzen der Wehen und Ausstoßen einer macerierten Frucht. Die Placenta wurde vollständig ausgestoßen. Es floß aber andauernd etwas hellrotes Blut aus der Vagina ab. Kalziumgelatine intramuskulär. An den Injektionsstellen entstehen sofort Hämatome. Trotz guter Uteruskontraktion fortwährend Blutabgang. Ein Cervixris war nicht vorhanden. Trotz Uterustamponade Weiterbluten. Bluttransfusion nach Oehlecker wirkt nur kurze Zeit, daher vaginale Totalextirpation; dabei kein stärkerer Blutabgang. Der Blutstatus zeigte den für essentielle Thrombopenie typischen Befund: herabgesetzte Plättchenzahl, verlängerte Blutungszeit, positives Rumpel-Leed'sches Phänomen. Der Zustand der Patientin besserte sich nun zusehends, die Thrombozyten stiegen wieder zu normalen Werten an und 3 Tage post partum waren die Erscheinungen der hämorrhagischen Diathese geschwunden.

Ein vollkommen gleichartig gelagerter Fall kam in der Heidelberger Universitätsklinik (Leiter: Herr Geh. Rat Menge) zur Beobachtung, dessen Bearbeitung mir Herr Geh. Rat Menge entgegenkommenderweise überlassen hat.

Frau K. Sch., 22 Jahre alt.

Familienanamnese: Eltern leben und sind gesund. In der Familie ist nichts von Blutern bekannt.

Eigenanamnese: Keine Kinderkrankheiten, später nie ernstlich krank.

Menses: Zum ersten Mal mit 17 Jahren, alle 4 Wochen, 3 Tage Dauer, nicht stark und nicht schmerzhaft.

Partus: 2 Spontangeburten, 1921 und 1923. Kinder leben, Wochenbetten normal; Patientin stand am 4. Tage auf.

Abortus: -O-

Letzte Periode: Ende Mai 1924.

Mitte Oktober glaubte Patientin, die sich für schwanger hielt und die Niederkunft Ende Februar, Anfang März erwartete, Kindsbewegungen zu spüren. Da diese Anfang November aufhörten, ging die Frau zum Arzt, der sie 3 Wochen lang beobachtete und ihr dann erklärte, die Frucht sei abgestorben. Ein zweiter von ihr konsultierter Arzt war derselben Meinung und riet ihr (Anfang Dezember), sich sofort in ärztliche Behandlung zu begeben, wenn Wehen auftreten würden. Das geschah am 1. Januar 1925. Am 3. Januar 1925 wurde Patientin von einem auswärtigen Krankenhaus, wohin sie sich begeben hatte, hierher überwiesen. Die Wehen, die im Abstand von 2 bis 3 Stunden kamen, hörten am 3. Januar 1925 nachmittags 4 Uhr auf.

Bei der Aufnahme war keine Temperaturerhöhung festzustellen. Es ging weder Fruchtwasser noch Blut ab.

Befund bei der Aufnahme: Etwas blaß aussehende Frau in gutem Kräfte- und Ernährungszustand. Fettpolster mäßig entwickelt, Knochenbau gracil, keine Oedeme, keine Varicen. Die inneren Organe sind völlig gesund, insbesondere ist an den Lungen nichts Pathologisches nachzuweisen.

Uterusfundusstand: In Nabelhöhe.

Herztöne: Nicht zu hören.

Urin: Alb. -O- Sacch. -O-.

Blut: Hämoglobin 70%. Wa. R. -O-. S. G. -O-.

Ordination: Beobachtung.

10. Januar 1925: Es zeigt sich, daß heute morgen der Urin stark blutig gefärbt ist, eine Tatsache, die während der nächsten Zeit dauernd bestehen bleibt. Im Sediment massenhaft Erythrocyten.

14. Januar 1925: Cystoskopie: Blasenwand intakt. Aus dem rechten Urether wird deutlich in regelmäßigen Intervallen eine Blutwelle ausgestoßen. (Eine 2. Cystoskopie am 21. Januar bestätigt diesen Befund.) Meerschweinchenimpfung!

15. Januar 1925: Injektion von 40 cbcm Gelatine-Merk subcutan. An der Stelle der Injektion tritt nach kurzer Zeit ein über handtellergroßes subkutanes Hämatom auf.

20. Januar 1925: Bei der Hämoglobinbestimmung (70%) fällt auf, daß die Stichstelle an der Fingerbeere auffallend stark und lange blutet.

Urin immer noch stark blutig. Sediment: massenhaft rote Blutkörperchen, sonst nichts Besonderes. Tbc.-Färbung des Sedimentes läßt keine Tuberkelbazillen erkennen.

21. Januar 1925: Konsultation des Internisten und Chirurgen ergibt keine wesentlich neue Gesichtspunkte. Der Chirurg glaubt Tumor und Stein ausschließen zu können und hält Tbc. der Niere für wahrscheinlich. Die Milz ist nicht vergrößert. Calc. lact. Therapie.

22. Januar 1925: Während der Nacht bis zum Morgen hat Patientin dauernd leicht aus der Scheide geblutet. Dabei hatte sie alle 10 Minuten wehenartige Schmerzen.

22. Januar 1925, 11 Uhr 45 a. m.: Spontanausstoßung der Frucht in toto in unversehrten Eihüllen. Placenta ist vollständig. Puls der Patientin gut gefüllt, nicht beschleunigt. Uterus gut kontrahiert. Blutverlust nach Ausstoßung der Frucht etwas 400 gr. Es blutet jedoch leicht weiter, sodaß einige Unterlagen erneuert werden müssen. Gesamtblutverlust etwa 1000 bis 1500 cbcm.

Daher **12 Uhr mittags:** 1 cbcm Gynergen intramuskulär.

12 Uhr 10 p. m.: Die Blutung, die vorübergehend stand, setzte erneut heftig ein. Patientin wird daher zur Tamponade auf den Kreissaal gebracht. Die Patientin, die bisher gut aussah, sieht nun etwas verfallen aus. Mehrmaliges Erbrechen. Puls parvus et celer. Desinfektion. Spiegeleinstellung. An der Cervix kein spritzendes Gefäß. Einige Coagula werden aus der Scheide entfernt. Es rinnt dauernd Blut in mäßigem Strome aus dem Muttermund heraus. Daher Tamponade: 12 Wattekugeln im Ganzen. Uterus nach wie vor gut kontrahiert. Hochlagerung des Bettfußendes.

12 Uhr 55 p. m.: Anlegen einer T.-Binde mit fester Kompresse vor die Scheide. $^1/_2$ Liter physiologischer Kochsalzlösung ins Rektum durch Tropfeinlauf (10 Tropfen Adrenalin darin) war vor Anlegen der T.-Binde gegeben worden. Von einem weiteren Einlauf mußte vorerst abgesehen werden. da es sich zeigte, daß die Wattekugeltamponade schon wieder vollständig durchblutet war. Es rieselt nun weiterhin, zwar nicht beständig — der Uterus ist gut kontrahiert — jedoch kann man immer wieder bei Druck auf den Fundus einen nicht unbeträchtlichen Schwall Blut exprimieren. Außer der T.-Binde wird daher vorerst noch bimanuell komprimiert und es scheint auch, daß die Blutung steht. Aber

2 Uhr 45 p. m.: tritt entschieden wieder eine Verschlechterung ein. Die Frau sieht nun sehr anämisch aus. Sie gähnt ab und zu und der Puls ist miserabel.

3 Uhr p. m.: Rücksprache mit Herrn Oberarzt Dr. v. Oettingen: Es soll die Tamponade erneuert werden.

3 Uhr 30 p. m.: Entfernung der vollständig durchbluteten Tamponade. Die Austastung des Uterus ergibt keine retinierten Placentarreste. Abermalige Spiegeleinstellung; kein Cervixriß. Aus dem Muttermund sickert es ganz langsam. Es fällt dabei auf, daß das Blut keine rechte Gerinnungsfähigkeit zeigt. Nun wird auch von der diensthabenden Schwester bemerkt, daß schon heute morgen auffallend wenig Blutkoagula in den Unterlagen und in der Bettschüssel gefunden worden waren (in der Bettschüssel waren heute morgen etwa 400 cbcm sozusagen flüssigen Blutes). Jetzt wird eine Retraktionsverzögerungsblutung, Rißblutung und Retentionsblutung wohl mit Sicherheit ausgeschlossen. Man denkt an eine hämorrhagische Diathese und versucht deshalb die Blutung örtlich zu stillen.

Geh. Rat Menge ordnet das Anlegen einer Claudenstreifentamponade an, nach Anlegen der Sehrt'schen Klemme. Nach Auswischen des Cavums Einlegen einer mit 1 gr. Claudenlösung (NaCl) getränkten Gazestreifentamponade und da es auch jetzt noch etwas weiter sickert, Tamponade der Scheide mit 27 Wattekugeltampons. Die Sehrt'sche Klemme bleibt 20 Minuten liegen.

4 Uhr 15 p. m.: Tamponade beendet. Abermalige bimanuelle Kompression. Autotransfusion. Hochstellen des Bettendes.

5 Uhr p. m.: Der Puls wird viel schlechter. 2 cbcm Kampfer intramuskulär. Anschließend Tropfeinlauf von 150 cbcm NaCl, darin 10 Tropfen Adrenalin und $^1/_2$ cbcm Strophantin. Die Patientin hat großen Durst, erbricht aber jetzt immer noch den gereichten Kaffee. Einige Schluck Cognac werden behalten. Im übrigen hat sie nicht zu klagen.

5 Uhr 50 p. m.: Der Puls ist besser geworden. Bei der Feststellung der Blutgerinnung mittels Bürker-Apparat ergibt sich ein normaler Wert von 5 Minuten.

In den nächsten Tagen zunehmende Besserung. Der Urin weist nun keine Blutspuren mehr auf.

4. Februar 1925. Der Zustand der Patientin hat sich immer weiter gebessert, sie fühlt sich wieder kräftiger, sieht besser aus und drängt sehr zur Entlassung, welche daraufhin bei relativem Wohlbefinden erfolgte.

Der hier geschilderte, in der Heidelberger Klinik zur Beobachtung gekommene Fall ist im klinischen Bilde dermaßen übereinstimmend mit den in der Literatur gefundenen Fällen von essentieller Thrombopenie, daß wir, trotzdem die Thrombocyten nicht ausgezählt wurden, nicht anstehen, diese Diagnose zu stellen, und diesen Fall für die weitere Erforschung der Aetiologie für ergiebig zu halten. Am deutlichsten stimmt er — besonders in seiner Vorgeschichte — mit dem von Ohnesorge geschilderten Fall überein. Während jedoch Ohnesorge an eine Schwangerschaftspathologie denkt, sind wir durch die Duplicität der Fälle — welche ja beide das Auftreten der hämorrhagischen Diathese nach Absterben der Frucht zeigen — in der von Ohnesorge nur beiläufig geäußerten Ansicht bestärkt worden, daß die Ursache der in diesen Fällen entstandenen hämorrhagischen Diathese ein Toxin ist, das von der abgestorbenen Frucht in den mütterlichen Kreislauf gelangt und auf diesem Wege, sei es nun direkt oder indirekt, diese Anomalie der Blutgerinnung herbeiführt.

Damit sind nun allerdings die anderen Fälle von essentieller Thrombopenie bei nicht Graviden, in keiner Weise aufgeklärt und die aetiologischen Erwägungen für alle diese Fälle bedürfen noch der weiteren Unterstützung durch klinische Beobachtungen und wissenschaftliche Untersuchungen. Denn am wichtigsten ist die aetiologische Ergründung für die Therapie, mit der wir heute noch vollkommen in der Schwebe sind, da wir nicht das Leiden selbst, sondern nur den Symptomenkomplex behandeln können. Es sind schon alle Haemostyptika angewandt worden — ein Zeichen dafür, daß keines eine sichere Wirkung hat. Eine einmalige schwere Blutung kann wohl mit Sicherheit mittels Clauden oder Coagulen, die ja identisch sind, zum Stehen gebracht werden, was auch in unserem Falle sich bestätigte. Wir glauben, daß der von Ohnesorge geschilderte Fall bei Anwendung eines dieser Mittel auch ohne Uterusextirpation geheilt worden wäre. Allerdings kann mit diesen Mitteln nur eine momentane Wirkung erzielt werden, während eine Dauerheilung in klinischem Sinne — nicht in pathologisch anatomischem — sich bis heute nur durch Milzextirpation erreichen läßt, eine Therapie, die wohl nicht ganz befriedigend ist.

Am Schlusse meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geh. Rat Prof. Dr. Menge auch an dieser Stelle für die freundliche Ueberlassung der Arbeit zu danken.

Aschoff: Virchows Archiv Bd. 130.
Bauer und Wehefritz: Arch. f. Gyn. Bd. 121.
Bab: Münch. mediz. Wochenschr. 1917 Nr. 45.
Benecke: Dissertation Berlin 1917.
Therapie der Gegenwart Jan. 1917 und Dez. 1917.
Bucura: Über Haemophilie beim Weibe. Wien, Hölder.
Ehrenberg: Monatsschr. für Geburtsh. und Gyn. 1920 Nr. 51.
Frank: Berliner Kl. Wochenschrift 1915 Nr. 18, 19, 37 und 41,
„ „ „ 1916 Nr. 21,
„ „ „ 1917 Nr. 24.
Fränkel und Böhm: Monatsschr. f. Geburtsh. und Gyn. 1909 Bd. 30.
Fonio: D. Zeitschr. f. Chirurg. 1912 Bd. 27,
Grenzgeb. d. Med. und Chirurg. Bd. 27 und 28,
D. mediz. Wochenschr. 1916 Nr. 44,
„ „ „ 1917 Nr. 16.
Glanzmann: Jahrb. f. Kinderheilkunde Bd. 83.
Gragert: Z. Bl. f. Gyn. 1921 Bd. 2.
Halban: Arch. f. Gyn. Bd. 118.
Hayem: Zit. nach Ehrenberg.
Höber: Lehrb. d. Physiologie.
Kaznelson: Wiener kl. Wochenschr. Nr. 46,
D. Arch. f. kl. Med. Bd. 128,
Z. Schr. f. kl. Med. Nr. 87.
Klinger: Z. Schr. f. kl. Med. Bd. 85.
Krönecke: D. med. Wochenschr. 1922 Nr. 39.
Kuhlmann: Münch. med. Wochenschrift 1921 Nr. 18.
Litten: Die hämorrhagischen Diathesen in Nothnagels Handbuch der spez. Path. und Ther.
Minkowski: Med. Klinik 1919 Nr. 49 und 50.
Morawitz: Blutkrankheiten im Handb. f. innere Med. von Mohr-Stähelin Bd. 3,
Med. Klinik 1920 Nr. 50,
„ „ 1923 Nr. 4,
Z. Schr. f. Geburtsh. und Gyn. 1924 Bd. 87.
Nägeli: Bas Blut im Lehrb. der Pathologie von Aschoff,
Blutkrankheiten und Blutdiagnostik.
Ohnesorge: Z. Bl. f. Gyn. 1925 Nr. 6.
Olow: Ref. im Z. Bl. f. Gyn. 1921 Seite 627.
Sahli: Z. Schr. f. kl. Med. Nr. 56.
Schrader: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Chirurg. und Med. 1922 Nr. 34.
Schlüter: Dissertation Berlin 1917.
Schultz: Abh. a. d. Geb. d. Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten 1923 Nr. 8.
Seitz und Wintz: Mon. f. Gebh. und Gyn. 1919 Nr. 1.
Stephan: Münch. med. Wochenschr. 1920 Nr. 11.
Strahlentherapie Bd. 11.
Werlhof: Zit. nach Morawitz.
Dämmer: Fol. hämat. Arch. 1921 Nr. 26.

Lebenslauf.

Ich bin als Sohn des Kaufmann Moritz Weil und seiner Frau Julie geb. Strauß am 10. November 1901 zu Colmar im Elsaß geboren. Dort besuchte ich von 1907—1910 die Volksschule und trat dann in das Lyzeum daselbt ein, in dem ich bis zu meinem Abitur im November 1918 war. Als badischer Staatsangehöriger konnte ich die Universität Straßburg erst im November 1919 beziehen und blieb dort bis zu meiner Ausweisung im August 1922. Dann besuchte ich im Wintersemester 1922/23 die Universität Berlin. Im Sommersemester 1923 bezog ich die Universität Heidelberg, wo ich im gleichen Jahre das Physikum und im Dezember 1925 das medizinische Staatsexamen mit Erfolg bestanden habe.